



# Maladies d'Alzheimer, génétique et concepts d'autonomie

Catherine Dekeuwer

► **To cite this version:**

Catherine Dekeuwer. Maladies d'Alzheimer, génétique et concepts d'autonomie. N. Kopp, C. Thomas-Antérion, M.-P. Réthy, J.-P. Pierron. Alzheimer : autonomie, pensée et volonté, Les Belles Lettres, pp.253-280, 2010. hal-02951678

**HAL Id: hal-02951678**

**<https://hal-univ-lyon3.archives-ouvertes.fr/hal-02951678>**

Submitted on 28 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

***Maladies d'Alzheimer, génétique et concepts d'autonomie (version 2 du 27 avril 2009)***

***Catherine DEKEUWER (Maître de conférences en éthique contemporaine, Faculté de philosophie de Lyon)***

in N. Kopp, C. Thomas-Antérion, M.-P. Réthy, J.-P. Pierron, *Alzheimer : autonomie, pensée et volonté*, Les Belles lettres, 2010 : 253-280

**Introduction**

L'objet de ce chapitre est de présenter les manières dont les concepts d'autonomie prennent sens dans le contexte de la réflexion éthique qui porte sur les pratiques de tests génétiques pour les maladies d'Alzheimer. Mais pour commencer, il convient de justifier l'emploi de ce pluriel : il convient en effet de distinguer deux sous-entités de la maladie d'Alzheimer, selon qu'elle est associée à un gène de prédisposition ou à un gène de susceptibilité<sup>1</sup>.

La première est une forme familiale précoce de maladie d'Alzheimer (FAD pour *Familial Alzheimer's Disease*) qui se transmet selon les lois de la génétique mendélienne classique, comme une maladie autosomique dominante. Trois gènes de prédisposition ont été mis en évidence dans les années 1990<sup>2</sup>. Le gène *PSEN1* (Presenilin 1 sur le chromosome 14), le gène *PSEN2* (Presenilin 2 sur le chromosome 1), et le gène *APP* (Amyloid Precursor Protein sur le chromosome 21). Pour chacun de ces gènes, des mutations ont été mises en évidence, qui confèrent à chaque porteur d'une mutation un risque très élevé de développer une forme précoce de la maladie d'Alzheimer. Pour le gène *APP* par exemple, la probabilité qu'un individu porteur d'une altération de ce gène soit atteint d'une FAD est estimée à 95%. Dans ce contexte, les premiers symptômes caractéristiques de la maladie apparaissent parfois dès l'âge de 35 ans, et en tous cas le plus souvent avant l'âge de 65 ans. Quand un individu est porteur d'une telle mutation génétique, pour chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant prédisposé à la FAD est de 50%. Cette forme de maladie génétique est rare : moins de 5% de tous les cas de maladie d'Alzheimer.

Pour les FAD dans lesquelles des altérations du gène *APP* sont impliquées, des tests génétiques de prédisposition et des Diagnostics Préimplantatoires (DPI) ont été réalisés. Dans le premier cas, il s'agit de rechercher la mutation familiale chez une personne asymptomatique majeure. Certaines personnes souhaitent en effet connaître leur statut génétique afin de prendre des décisions qu'elles considèrent comme importantes pour leur vie

---

<sup>1</sup> Pour une synthèse des données récentes, cf. BERTRAM et TANZI (2008) et AVRAMOPOULOS (2009).

<sup>2</sup> GOATE et al. (1991) ; SHERRINGTON et al. (1995) ; LEVY-LAHAD et al. (1995) ; TOWNER (2002) ; MARECHAL et al. (2003).

et celle de leur famille. Le DPI, quant à lui, est une technique de biologie moléculaire qui permet de rechercher la mutation familiale du gène *APP* chez un embryon conçu *in vitro*. A la suite d'une procédure de procréation médicalement assistée, qui permet au couple demandeur d'obtenir *in vitro* plusieurs embryons issus des gamètes parentaux, un DPI est réalisé sur chaque embryon viable, qui permet ensuite de réimplanter dans l'utérus maternel un embryon qui ne porte pas la mutation recherchée. Les questions éthiques qui se posent dans ce contexte sont débattues depuis les années 1990. On peut en rappeler au moins deux parmi les plus importantes : la connaissance de sa prédisposition génétique à la FAD permet-elle à une personne d'être plus autonome ? Est-ce le respect de l'autonomie reproductive d'un couple qui pourrait justifier moralement le recours au DPI pour la FAD ?

En 1993, des études d'association ont montré une corrélation statistique forte entre un polymorphisme du gène *APOE* (Apolipoprotéine E sur le chromosome 19), nommé  $\epsilon 4$ , et les formes les plus fréquentes de la maladie d'Alzheimer (MA), qui sont des formes non mendéliennes et non précoces<sup>3</sup>. Cette corrélation entre l'allèle  $\epsilon 4$  du gène *APOE* et la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer a, depuis, été confirmée par des études indépendantes ; elle est valide au moins pour les populations qui descendent d'ancêtres communs européens. On a calculé que la MA est deux à trois fois plus fréquente dans le groupe des individus hétérozygotes qui portent un allèle  $\epsilon 4$ , que dans la population générale. Elle est 9 à 15 fois plus fréquente pour les homozygotes, qui portent cet allèle en deux exemplaires<sup>4</sup>. On parle alors du gène *APOE* comme d'un gène de susceptibilité pour les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer<sup>5</sup>. On sait que plus de la moitié des personnes atteintes de MA portent l'allèle  $\epsilon 4$ , mais que de nombreuses personnes qui portent cet allèle ne développeront jamais la maladie. L'absence de cet allèle chez une personne, enfin, ne signifie pas qu'elle ne sera pas atteinte de MA.

Depuis 1995<sup>6</sup>, une réflexion éthique est menée, visant à établir l'opportunité de la réalisation de tests génétiques permettant d'identifier l'allèle  $\epsilon 4$  chez des personnes malades ou chez des personnes asymptomatiques. Le consensus qui se dégage de cette réflexion peut être assez

---

<sup>3</sup> CORDER et al. (1993) et SAUNDERS et al. (1993). De nouvelles études d'association, pour d'autres gènes de susceptibilité, sont en cours.

<sup>4</sup> Le risque relatif (RR) est évalué différemment selon les études : RR = 15 pour ZICK et al. (2005). RR = 9 pour l'INSERM (2008). RR = 13 pour AVRAMOPOULOS (2009).

<sup>5</sup> La MA est considérée comme une maladie multifactorielle. Même si une héritabilité significative a été montrée, la maladie ne se transmet pas selon les lois de la génétique mendélienne classique.

<sup>6</sup> BRODATY et al. (1995) ; AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS (1995) ; McKINNON et al. (1997) ; McCONNELL et al. (1998) ; AGS ETHICS COMMITTEE (2001).

facilement résumé. Ce test génétique est faiblement prédictif et n'a aucun impact pratique, ni sur le diagnostic, ni sur la prise en charge de la personne malade. Il ne permet pas non plus de mettre en place des mesures visant à prévenir ou à ralentir l'évolution de la maladie chez une personne asymptomatique. Il ne doit donc pas être prescrit dans le cadre d'une démarche thérapeutique ou médicale (qu'on différencie des démarches de recherche). Et pourtant, certaines personnes revendiquent leur droit de connaître cette susceptibilité génétique afin de prendre des décisions qu'ils considèrent être importantes. L'étude de Zick et al. (2005) montre par exemple que les personnes américaines qui réalisent ce test prédictif et portent au moins un allèle  $\epsilon 4$  modifient leur assurance pour les soins à long terme. Dans ce contexte, lorsque la prescription de ce test prédictif leur est refusée, certaines personnes ne comprennent pas que leur autonomie ne soit pas respectée<sup>7</sup>.

Cette distinction de deux sous-entités de la maladie d'Alzheimer (FAD et MA) et de deux types de tests génétiques, (de prédisposition et de susceptibilité) nous a conduit à soulever des questions éthiques qui concernent l'autonomie de personnes *qui ne souffrent pas* des symptômes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La question de la réalisation de tests génétiques pour ces maladies ne soulève pas de problèmes intrinsèquement liés aux symptômes de cette maladie, et en particulier l'apparition d'une démence. *A contrario*, lorsque l'on considère la maladie d'Alzheimer indépendamment de son lien à la génétique, la question éthique la plus importante semble être celle de savoir comment protéger l'autonomie de *la personne fragilisée par la maladie*. Il semble difficile d'aller plus loin : la situation de la personne qui s'interroge sur l'opportunité de réaliser un test génétique est incomparable avec celle de la personne atteinte de démence. Mais considérons cependant un instant le problème du respect de l'autonomie de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer : comment interpréter le principe éthique du respect de l'autonomie pour un patient considéré, du fait de sa démence, comme incompetent ? Gzil montre que « *la difficulté naît du fait qu'on a le sentiment que les préférences actuellement exprimées par les malades s'enracinent dans une nouvelle personnalité, où l'on peine à reconnaître l'ancienne*. La question qui se pose peut être formulée de la manière suivante : *afin de respecter au mieux les personnes atteintes de démence, faut-il prendre les décisions en fonction des préférences et des opinions qui étaient*

---

<sup>7</sup> L'étude de NEUMANN et al. (2001) montre que de nombreuses personnes s'intéressent à leur profil génétique. Selon cette enquête, 79% des personnes interrogées feraient un test génétique présymptomatique pour la MA s'il existait, et 45 % feraient un test alors même qu'il ne serait que partiellement prédictif. Cf. également CASSIDY et al. (2008).

*les leurs avant l'entrée dans la démence ou faut-il suivre leurs préférences actuelles ? »<sup>8</sup>. Il me semble que la réponse à cette question, qui dépend de la manière dont la capacité pour l'autonomie est comprise, est éclairée par l'analyse du concept d'autonomie tel qu'il est élaboré dans le contexte des réflexions éthiques concernant la réalisation de tests génétiques.*

## **1) Prédiction des formes familiales de maladie d'Alzheimer : autonomie, intégrité et plan de vie**

### 1.1) Le problème du « droit de ne pas savoir »

Le modèle de la maladie de Huntington (MH) est utilisé pour poser et résoudre les questions éthiques liées à la réalisation de tests génétiques dans le contexte de la FAD. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative de l'adulte incurable et dont la démence est un des symptômes principaux<sup>9</sup>, et la possibilité de réaliser des tests génétiques présymptomatiques en l'absence de tout traitement curatif ou préventif a donné naissance dans les années 1990, à la demande des associations de familles de malades, à une réflexion visant à déterminer les conditions de prescription de ces tests. Cette réflexion, ainsi que les recommandations qui en découlent, constituent depuis un modèle pour déterminer les conditions de prescription d'autres tests génétiques.

Or, lorsqu'il a été possible de réaliser ce type de test génétique, s'est posée la question de savoir si les personnes susceptibles d'être testées avaient un devoir moral de savoir et/ou un droit de ne pas savoir. Dans le contexte de la FAD, certaines personnes estiment en effet avoir un devoir moral de connaître leur prédisposition génétique, par exemple pour planifier leur vie. Il s'agit alors d'engager une réflexion sur des choix qui concernent le mode de vie (emploi, loisir, lieu d'habitation), des choix financiers (qui permettront éventuellement une prise en charge médicale), conjugaux ou familiaux (avoir ou non des enfants). Les personnes à risque peuvent au contraire revendiquer un droit de ne pas savoir, en particulier lorsqu'un membre de leur famille leur demande de réaliser un test génétique. L'information génétique concerne en effet plusieurs membre apparentés d'une même famille, et les médecins sont ainsi

---

<sup>8</sup> GZIL (2007), p.330.

<sup>9</sup> La pénétrance de la maladie de Huntington est proche de 100%. Dans la littérature, la différence entre les pénétrances de la FAD et de la MH n'est pas considérée comme un obstacle à la comparaison des deux situations.

fréquemment placés dans la délicate situation où un membre d'une famille demande à réaliser un test génétique, tandis qu'un autre membre de la famille ne souhaite pas connaître son statut génétique.

Nous avons montré ailleurs (2006) que le concept d'autonomie morale et le principe du respect de l'autonomie constituent la clé de voûte de la réflexion concernant la justification éthique du droit de ne pas savoir. Il convient ici de rappeler que, dans ce contexte, le concept d'autonomie morale est construit en s'appuyant sur deux traditions philosophiques distinctes. D'une part, en effet, certains auteurs<sup>10</sup> s'appuient sur le concept d'autonomie entendu comme « autodétermination rationnelle » pour montrer qu'il implique un devoir moral de connaître ses prédispositions génétiques. Si en effet une personne est autonome en ce sens, elle ne peut pas rationnellement refuser une information pertinente. Le droit de ne pas savoir est alors en contradiction avec le concept d'autonomie. D'autre part, il est possible de montrer que le principe du respect de l'autonomie impose de respecter le droit de ne pas savoir des personnes à risque<sup>11</sup>. Si, dans tous les cas, il apparaît que l'image de soi est modifiée par la réalisation d'un test génétique, l'effet de l'annonce non souhaitée des résultats d'un tel test peut se révéler psychologiquement désastreuse<sup>12</sup>. Certaines personnes pensent qu'elles ne supporteraient pas de connaître une telle information génétique. Respecter l'autonomie d'une personne revient ici à respecter ses préférences et ses choix, du moment qu'ils ne nuisent pas à autrui. Personne ne peut donc légitimement contraindre un individu à connaître ses prédispositions génétiques, dans la mesure où cette ignorance ne nuit pas à autrui. L'autonomie est ici articulée à l'indépendance.

Si ces deux concepts d'autonomie ont leur utilité pour penser les situations de conseil génétique, ils semblent limités pour penser le respect de l'autonomie d'une personne fragilisée par la maladie d'Alzheimer. Quel que soit en effet le concept auquel on se réfère, pour être considérée comme autonome, une personne doit avoir la capacité de se déterminer soi-même en connaissance de cause. Elle doit pouvoir comprendre l'information génétique, connaître ses préférences, et prendre une décision. Mais la maladie d'Alzheimer altère progressivement les capacités de compréhension intellectuelle, de discernement et de jugement. Aux stades

---

<sup>10</sup> HOTTOIS (2000) et RHODES (1998 et 2000) dans une tradition qui se revendique de Kant.

<sup>11</sup> TAKALA et HAYRY (2000) et HAYRY et TAKALA (2001), qui s'appuient sur la tradition utilitariste.

<sup>12</sup> L'étude de CASSIDY et al. (2008) montre que la détresse des individus testés dans le contexte des tests génétiques de prédisposition (recherche des mutations de *APP* par exemple) ou dans celui des tests génétiques de susceptibilité (polymorphismes du gène *APOE*) est comparable. De plus, dans les deux cas, les personnes n'éprouvent pas de détresse importante un an après le résultat des tests génétiques. Les auteurs expliquent ces résultats par la bonne préparation psychologique des personnes, volontaires pour cette demande de tests génétiques et le bon encadrement en consultation de génétique.

avancés de la maladie, il semble donc de plus en plus difficile de respecter l'autonomie de la personne atteinte de maladie d'Alzheimer. Comment en particulier respecter l'autonomie d'un patient qui exprime des préférences apparemment contradictoires avec ses volontés passées ? La loi dite Leonetti du 22 avril 2005 sur les directives anticipées est l'une des solutions proposée pour remédier à ce problème. Les directives anticipées sont des instructions par lesquelles les patients expriment, alors qu'ils sont encore compétents, la manière dont ils souhaitent que l'on prenne des décisions pour eux dans le futur. Elles peuvent porter sur les problèmes de fin de vie, de consentement au soin et à la recherche, et de placement éventuel dans des structures de soin. On pourrait croire que cette solution peut trouver une assise théorique la pensée de Dworkin. Pour lui, on doit parfois, pour respecter l'autonomie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, aller à l'encontre de leurs souhaits actuels pour respecter les souhaits qu'ils exprimaient quand ils étaient compétents. En effet, c'est lorsqu'ils étaient compétents que ces patients étaient véritablement autonomes.

Mais une analyse plus précise révèle que Dworkin se réfère, dans son argumentation, à un concept d'autonomie qui se distingue de la capacité à faire des choix informés et libres. Il écrit en effet que « *la valeur d'autonomie dérive de la capacité qu'elle protège : la capacité d'exprimer son propre caractère – ses valeurs, ses engagements, ses convictions, ses intérêts critiques aussi bien que ses intérêts immédiats – dans la vie que l'on mène. Reconnaître un droit individuel à l'autonomie rend possible l'autocréation. Cela permet à chacun d'entre nous d'être responsable de la construction de sa vie selon sa propre – cohérente ou incohérente, mais toujours distinctive – personnalité* »<sup>13</sup>. Le respect de l'autonomie se comprend ici comme une forme du respect de l'intégrité d'une personne. La personne dont il est question dans cet extrait a un caractère « propre », et l'autonomie protège une « autocréation ». Or, l'intégrité désigne deux premières qualités du caractère : son unité et sa totalité. Elles ne sont possibles que par l'intégration cohérente des aspects du soi en une unité. De plus, l'intégrité désigne un attachement et une fidélité aux valeurs, qui précisément contribuent à donner une fermeté et une fiabilité à ce caractère. C'est donc à partir de cette intégrité du soi que la personne peut réaliser son plan de vie qui l'exprime et qui est, en tant que tel, digne de respect<sup>14</sup>.

Selon Dworkin, si le caractère d'une personne devient trop instable et s'il n'exprime plus de choix relativement cohérents avec sa vie antérieure et ses buts actuels, alors cet individu a

---

<sup>13</sup> DWORKIN (1993, p.224).

<sup>14</sup> Par définition, ce plan de vie est en perpétuelle progression et peut être réorienté au fil de la vie sans que ce phénomène dynamique ruine sa cohérence.

perdu la capacité que le respect de l'autonomie est censé protéger<sup>15</sup>. Dans ce cas, il conserve son droit à la bienfaisance, mais on ne peut se réclamer du principe du respect de l'autonomie pour justifier une réponse à une demande contradictoire avec ce que le patient avait exprimé alors qu'il était compétent. Cette position peut donc amener à s'opposer à des souhaits qu'un patient exprime actuellement, mais la justification de cette opposition n'est pas fondée sur une conception de l'autonomie comme autodétermination en connaissance de cause.

On trouve aussi dans le contexte des réflexions éthiques concernant les tests génétiques de prédisposition un concept d'autonomie centré sur l'intégrité. Quelle est la particularité de l'information génétique qui est ici en jeu ? C'est d'une part qu'elle ne prend pas place dans un contexte thérapeutique. D'autre part, elle est susceptible de modifier l'ensemble de la vie des individus, sur tous les plans, y compris pour ce qui concerne des questions éthiques<sup>16</sup>. C'est ce qu'écrivaient Smurl et Weaver dès 1987, quand ils analysaient les implications éthiques de tests présymptomatiques pour la MH. Selon eux en effet, le but de ces tests génétiques était de « rendre les individus capables de planifier leur vie d'une manière plus informée », et « d'aider les porteurs présymptomatiques (et pas seulement leurs substituts, proches ou parents) à prendre des décisions importantes concernant la planification de leur vie ». Alors qu'aucun bénéfice médical ne peut être attendu, le bénéfice de ce type de test génétique est de promouvoir l'autonomie, entendue cette fois comme *capacité à faire des choix réfléchis qui expriment caractère propre qui se concrétisent dans un plan de vie*. Le plan de vie a alors une valeur morale en tant qu'il est conçu comme l'expression d'un caractère moral<sup>17</sup>.

Cette convergence des analyses vers un concept d'autonomie centré sur l'intégrité de la personne a au moins deux intérêts. D'une part, il n'est pas sans importance qu'un même concept soit mis en évidence à partir de deux points de départ différents, voire opposés. Plusieurs problèmes éthiques amènent ainsi à la même conclusion : c'est bien l'intégrité de la personne que l'on souhaite protéger, en dernière analyse, sous le vocable de « respect de l'autonomie ». Le cœur du concept d'autonomie serait donc relatif à l'intégrité de la personne. D'autre part, la volonté de réaliser un test génétique peut être comprise comme relevant du souci de vouloir, le plus longtemps possible, exprimer l'unité de son caractère moral. Le résultat positif d'un test génétique de prédisposition à la FAD informe la personne d'une

---

<sup>15</sup> Pour Dworkin, un patient peut être reconnu comme capable d'autonomie aussi longtemps qu'il « a et agit d'après une personnalité » (1993, p.258).

<sup>16</sup> Cf. la recension des dix manières dont la prédiction d'une maladie génétique future peut influencer l'ensemble de la vie d'une personne par HUSTED (1997).

<sup>17</sup> Pour un développement, cf. par exemple HARRIS et KEYWOOD (2001).



probabilité très forte de voir ses capacités intellectuelles et décisionnelles, mais aussi d'intégration, diminuer progressivement. Vouloir réaliser un test génétique peut alors être, en raison même des particularités de la maladie d'Alzheimer, une tentative d'unification d'un plan de vie en y intégrant cette information sur son devenir. Il peut s'agir de créer une continuité temporelle et biographique pour une maladie qui les met en question.

### 1.2) Le problème du diagnostic préimplantatoire

Si le concept d'autonomie doit être pensé à partir de l'intégrité, quelles en sont les conséquences éthiques ? Un exemple permet ici de progresser dans la réflexion. En 2002, une femme âgée de 30 ans a réalisé un DPI afin de donner naissance à un enfant non prédisposé à la FAD<sup>18</sup>. Parmi les questions éthiques soulevées à cette époque, l'une concernait le caractère moralement acceptable de cette pratique, étant donné que la mère elle-même était prédisposée à développer les symptômes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans les dix années à venir. Towner (2002) fait remarquer à juste titre que le jugement éthique positif sur cette pratique repose sur la promotion de l'autonomie reproductive<sup>19</sup>. Mais elle s'interroge : en adoptant le point de vue de l'enfant, n'existe-t-il pas des raisons de limiter cette autonomie reproductive ? Dans cette famille en effet, la maladie apparaît vers 30 ou 40 ans. L'auteur rappelle que l'une des premières manifestations de la maladie, pour la sœur de cette femme, a été de ne plus pouvoir s'occuper de ses deux enfants. On peut donc prévoir que le moment où cette femme, elle aussi, ne sera probablement plus capable d'apporter les soins nécessaires à son enfant, ni même de le protéger d'un danger, arrivera rapidement. On peut également penser que l'enfant souffrira de voir sa mère malade. Sur la base du concept de responsabilité parentale, Towner parvient alors à justifier des limites à la promotion de l'autonomie reproductive telle qu'elle est mise en œuvre dans ce cas.

La réflexion éthique progresse lorsque l'on se demande : pourquoi vouloir promouvoir l'autonomie reproductive ? La référence au concept d'autonomie centré sur l'intégrité revient alors au premier plan : le fait « d'avoir des enfants » est en effet considéré comme l'un des éléments essentiels à la réalisation de soi. Dans cette perspective, la valeur éthique de l'autonomie reproductive repose sur la signification que revêtent le fait d'être parent, et le choix de l'être avec quelqu'un ; l'expérience psychologiquement et émotionnellement profonde d'être parent est essentielle, pour certaines personnes, à la réalisation de soi.

---

<sup>18</sup> VERLINSKY et al. (2002).

<sup>19</sup> Sur ce concept, cf. BUCHANAN et al. (2000, chapitre 6).

Respecter l'autonomie reproductive des personnes, ou la promouvoir, revient donc à respecter ou promouvoir le fait que certaines personnes considèrent le fait d'être parent comme essentiel à leur plan de vie, en tant qu'il exprime leur caractère moral.

Ainsi éclairée, la question éthique se transforme : elle devient celle de savoir quelle conception cette femme se fait du fait « d'être parent ». S'agit-il simplement « d'avoir un enfant », c'est-à-dire d'être mère ou de donner naissance à un enfant ? S'agit-il de s'engager dans une relation, même abrégée par la maladie ? Comment cette femme conçoit-elle ses responsabilités parentales ? Par ailleurs, la question soulevée ici montre que l'autonomie s'inscrit dans le cadre de relations familiales. On peut supposer que cet enfant sera aussi élevé et protégé par son père ou un autre parent proche. Lorsque la procédure de DPI a été envisagée, une réflexion a sans doute permis au couple de se représenter l'avenir, avec la nécessité de prendre en charge à la fois la mère et le jeune enfant. Delatycki (2003) remarque que ces parents pourraient avoir un enfant sans recourir au DPI. Or, dans ce cas, l'interrogation éthique sur l'intégration du désir d'enfant dans un plan de vie marqué par l'annonce d'une maladie probable, demeurerait. Recourir au DPI permet de ne pas transmettre la mutation génétique, mais ne résout pas le problème de savoir ce que cette femme doit à son enfant. On peut donc penser que la promotion de l'autonomie reproductive consiste dans ce cas à donner la possibilité à cette femme d'avoir une famille, ce qu'elle valorise, tout en évitant la transmission de la mutation génétique.

Il est également utile de rappeler que l'une des motivations énoncées par les parents pour recourir au DPI est souvent la suivante : il s'agit à la fois d'avoir un enfant et de réaliser ainsi son plan de vie, mais aussi d'éviter à cet enfant d'être à son tour dans la même situation difficile, au moment où il sera adulte et envisagera d'être parent. Ce sont donc aussi des exigences éthiques envers ses enfants qui sont en jeu dans le choix de recourir au DPI. D'après ces réflexions, le respect de l'autonomie reproductive renverrait donc non seulement au respect du choix d'un plan de vie individuel qui exprime un caractère moral, mais aussi au respect d'un plan de vie familial, dans lequel des relations soumises à des exigences éthiques sont non seulement projetées mais aussi vécues. Le concept d'autonomie est donc centré sur l'intégrité de la personne, mais cette intégrité ne peut être pensée en dehors des relations familiales.

## 2) Susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer : vers un concept relationnel de l'autonomie ?

La réflexion éthique concernant l'opportunité d'introduire des tests génétiques de susceptibilité pour la MA a une forme classique. Elle consiste à établir la balance entre d'une part les bénéfices (médicaux et psychologiques par exemple) et d'autre part les risques (coût économique et social par exemple) d'une telle pratique. Or, le test génétique visant à établir le polymorphisme d'*APOE* d'une personne n'est pas assez prédictif pour améliorer la prise en charge médicale, alors que le risque social, en terme de discrimination, est dénoncé ; ces tests génétiques ne sont donc pas proposés dans le contexte de la prise en charge d'un malade<sup>20</sup>. Cependant, le génotypage du gène de l'Apolipoprotéine E est utile dans le contexte de la recherche médicale. Par exemple, depuis les années 2000, des études tentent de démontrer la plus grande efficacité de certaines molécules en fonction du génotype<sup>21</sup>. Campion (2001) montre par ailleurs que les recherches d'associations entre des facteurs génétiques et des maladies complexes, qui nécessitent d'identifier par des tests génétiques le génotype des individus malades et/ou des personnes qui leur sont apparentées, a des intérêts importants pour la recherche. D'une part, elle permet de distinguer plusieurs sous-ensemble de maladies (FAD et MA par exemple). D'autre part, les études d'association peuvent permettre aux chercheurs d'identifier les voies biologiques perturbées dans une pathologie, donc de progresser à la fois dans la compréhension de la maladie, et dans sa prise en charge thérapeutique.

La question éthique la plus fréquemment soulevée est celle du consentement des personnes atteintes de maladies d'Alzheimer à participer à un protocole de recherche<sup>22</sup>. Non seulement il est difficile de savoir si le consentement éclairé du patient à participer à un protocole de recherche peut être obtenu, mais en plus, les personnes qui pourraient donner leur consentement éclairé ont souvent du mal à comprendre ce que sont les gènes et les tests

---

<sup>20</sup> Ils sont par contre proposés par certaines entreprises privées. Navigenics par exemple explique sur la page d'accueil de son site Internet que la MA est génétique à 62% (il est impossible de savoir comment ce risque a été évalué). Elle propose alors de réaliser le test génétique de susceptibilité. Le fait que ce type de test génétique soit proposé en dehors d'une consultation médicale pose au moins trois types de problèmes : celui de son interprétation, celui de sa compréhension par le demandeur et celui de la confidentialité des données génétiques ainsi recueillies.

<sup>21</sup> Par exemple, ISSA et al. (2000). Voir aussi l'article de HAYDEN (2008) qui montre les liens entre la recherche en pharmacogénomique et le marché des tests génétiques.

<sup>22</sup> Pour une synthèse sur la question du consentement, cf. GZIL (2007).

génétiques<sup>23</sup>. En France<sup>24</sup>, il est possible que des personnes dans l'incapacité d'exprimer leur consentement éclairé soient incluses dans des essais cliniques pouvant présenter un avantage pour elles ou pour d'autres personnes atteintes de la même pathologie. Mais les particularités des recherches en génétique font naître une situation décisionnelle difficile : ce sont les proches - et il s'agit le plus souvent d'un ou de plusieurs membres de la famille - qui sont souvent amenés à autoriser (ou non) la participation à la recherche<sup>25</sup>. Or, si ces proches sont des apparentés de la personne malade, c'est-à-dire s'ils partagent avec elle une partie de leur patrimoine génétique, la recherche peut présenter pour eux un intérêt tandis que ce n'est pas nécessairement le cas pour la personne qu'ils représentent. Par exemple, si la recherche vise à identifier une molécule efficace pour le génotype *APOEε4*, elle revêt un intérêt pour les apparentés de la personne malade, qui pourront éventuellement bénéficier de cette molécule. Mais où est l'intérêt de la personne malade ? Certains auteurs pensent que les membres de la famille ne sont pas les meilleurs décideurs.

Une seconde situation permet de souligner la nécessité d'envisager les questions éthiques, dans ce contexte, du point de vue des relations familiales. Dans le cas des recherches en génétique qui nécessitent par exemple l'identification des génotypes *APOE*, comment répondre à la demande d'enfants qui auraient autorisé la réalisation d'un test génétique pour leur parent, et qui demanderaient à leur tour à être testés ? Faut-il refuser cette demande ? La situation est délicate, dans la mesure où on refuserait de leur donner une information, alors même que le génotype familial serait connu.

Enfin, que faire dans le cas où tous les apparentés ne seraient pas d'accord sur la recherche d'une caractéristique génétique familiale ? L'information génétique a en effet ceci de particulier qu'elle ne concerne jamais seulement un individu, mais toujours aussi ses apparentés. Or, les désaccords familiaux proviennent souvent d'une peur de la discrimination et de la stigmatisation sociales. Même si la confidentialité des résultats est garantie, et même si la connaissance d'un génotype *APOEε4* a une faible valeur prédictive, certaines personnes peuvent craindre que la connaissance de l'existence d'un tel polymorphisme familial ait des conséquences sociales ou même personnelles. Certains peuvent être inquiets d'une discrimination concernant l'emploi ou l'assurance, d'autres se sentent menacés dans leur vie affective et leurs relations avec leur conjoint, d'autres encore s'inquiètent de la découverte

---

<sup>23</sup> AGS ETHICS COMMITTEE (2001).

<sup>24</sup> Cf. loi n°2002-303 du 4 mars 2002 (article 11) et loi n°2004-806-8 du 9 août 2004.

<sup>25</sup> L'article L. 1122-1 du code de la santé publique prévoit plusieurs cas de figure : la personne de confiance, ou à défaut la famille, ou une personne qui entretient des liens « étroits et stables » avec le patient peut autoriser la participation à la recherche.

d'une fausse paternité, et d'autres enfin ne souhaitent pas qu'au sein d'une fratrie des différences de statut génétique soient révélées. Or, si un polymorphisme prédisposant à la MA est identifié chez une personne, ses apparentés deviennent, *ipso facto*, des personnes « à risque ».

Il convient de se demander si un consentement familial doit être recherché dans ce type de situations. L'implication conceptuelle de ce questionnement est importante. En effet, la nécessité du consentement éclairé est fondée sur le principe du respect de l'autonomie ; si un consentement familial est recherché, cela signifierait alors que l'autonomie est partagée. Elle ne concernerait plus seulement un individu. Robert Cook-Deegan (2001) explique que les règles juridiques concernant la recherche sont établies à partir du modèle du colloque singulier entre le médecin et le patient. Elles ne prennent donc pas en compte le fait que certaines décisions concernent tous les membres d'une famille. Entendons-nous en effet sur le terme de « famille » : il s'agit non seulement des apparentés, mais aussi des conjoints. Les apparentés, qui partagent les mêmes gènes, partagent un même statut génétique (par exemple, celui d'être « à risque »). Mais il ne faut pas oublier les conjoints - qui certes ne sont pas concernés directement par ce statut génétique - partagent tout de même les risques de discrimination ou de stigmatisation sociale et les responsabilités parentales. Faut-il alors – et comment – chercher un « consentement familial » à la recherche génétique ? Certains auteurs estiment qu'il serait impossible, de fait, d'obtenir un tel consentement. Les désaccords et mésententes familiales sont en effet trop fréquents pour espérer parvenir à une décision commune. Mais cet état de fait n'empêche pas que la question éthique se pose. Sa solution impose peut-être la mise en place, même si elle est difficile, de nouvelles manières de prendre en charge les malades ainsi que leurs familles.

A la question « faut-il chercher un consentement familial à la recherche génétique ? » on peut d'abord répondre négativement. Nous l'avons compris : le concept d'autonomie est en effet d'abord construit dans le cadre d'une réflexion sur l'autodétermination réflexive d'une personne, ou dans le contexte d'une réflexion sur l'indépendance de l'individu. Deuxièmement, les textes de bioéthique<sup>26</sup> qui encadrent les pratiques de recherche en génétique humaine mettent l'accent sur le respect de la vie privée. Or, en tant que « droit à être seul » (*right to be let alone*), le droit à la vie privée s'entend comme un concept individualiste. La vie privée se comprend à partir de l'individu, qui choisit d'avoir des

---

<sup>26</sup> UNESCO (1997) ; CONSEIL DE L'EUROPE (1997) ; CONSEIL DE L'EUROPE (2008).

relations avec d'autres individus selon ce qu'il souhaite partager eux et sa conception de la vie bonne. A partir de ces concepts d'autonomie et de vie privée, il n'est donc pas surprenant que deux positions utilitaristes aient été adoptées à propos du partage de l'information génétique<sup>27</sup>. Selon la première, l'information génétique est individuelle et confidentielle, sauf si cette confidentialité nuit à autrui. Selon la seconde, il est nécessaire de garantir un droit de ne pas savoir, en particulier en raison des implications psychologiques des résultats du test génétique. Or, si ces concepts et ce type de position ne permettent pas de trouver de réponse satisfaisante aux situations décisionnelles qui se rencontrent dans le contexte des consultations et de la recherche en génétique, peut-être est-il nécessaire de se tourner vers une compréhension *relationnelle* de l'autonomie. Et précisément, le concept d'autonomie centré sur l'intégrité ainsi que la notion de « plan de vie » permettraient de prendre en compte la dimension relationnelle de l'autonomie. Il conviendrait donc d'approfondir la compréhension de cette conception de l'autonomie pour répondre aux questions éthiques qui se posent dans le contexte de la génétique, y compris lorsqu'il s'agit d'un questionnement sur les susceptibilités génétiques à la MA.

D'un point de vue pratique, l'accent mis sur l'aspect relationnel de l'autonomie n'est pas non plus dénué d'intérêt, et permettraient même d'envisager des améliorations des structures de consultation de génétique. Selon Gilbar, les individus décident d'informer ou non leurs apparentés d'un risque familial de maladie en fonction du type de relations qu'ils entretiennent avec eux. Ce ne sont donc pas les critères médicaux (y compris l'existence d'un traitement) qui semblent les plus pertinents aux consultants pour réfléchir sur le partage de l'information génétique dans la famille. Il apparaît également que la conception de ce que l'on doit à ses apparentés justifie moralement dans certains cas de ne pas respecter la règle de confidentialité. Gilbar propose alors un nouveau critère à prendre en compte en consultation de génétique : l'effet de l'information génétique *sur les relations familiales elles-mêmes*. Une discussion du médecin avec le consultant et avec d'autres membres de la famille, ainsi qu'une délibération interpersonnelle portant aussi sur les relations familiales serait selon lui plus adaptée pour prendre en compte la spécificité de l'information génétique.

Dans le contexte d'une décision portant sur la réalisation d'un test génétique de susceptibilité à la MA, ce type de modèle de décision partagée pourrait au moins permettre de résoudre un problème. La famille pourrait en effet se mettre d'accord sur l'intérêt d'une telle recherche, étant donné que le polymorphisme d'*APOE* est faiblement prédictif, et sur les conséquences

---

<sup>27</sup> Cf. GILBAR (2007).

qu'elle pourrait avoir sur l'ensemble des plans de vie des apparentés, y compris la personne malade. Or, on peut penser que cette discussion permettrait de relativiser l'idée selon laquelle la réalisation de ce type de test génétique pourrait entraîner des discriminations. Un tel risque n'est pas nul. Montani et al. (2008) expliquent par exemple que lorsque la description des symptômes évolutifs de la maladie d'Alzheimer est réalisée pendant l'annonce du diagnostic, le malade est comme « chosifié », ou plutôt réduit à un ensemble de symptômes *qu'il ne présente pas encore*. Ce phénomène pourrait être accentué dans le cadre de recherches qui seraient comprises comme des recherches de l'identifications de « gènes de la MA ». Les représentations des maladies génétiques, dans nos sociétés occidentales, sont en effet extrêmement déterministes. Certaines études mettent ainsi en évidence que la représentation communément partagée du « gène de maladie » l'identifie à une tare, un « mauvais gène » qui détermine ensuite non seulement l'ensemble de la vie d'un individu, mais son essence même<sup>28</sup>. Or, on peut penser que cette tendance réductionniste pourrait être discutée avec les apparentés d'une personne atteinte de MA à qui l'on proposerait de participer à une recherche génétique.

Un autre résultat de l'étude de Montani et al. est ici éclairant : dans les discussions de l'Espace Ethique de Grenoble, les cas de FAD et de MA n'étaient jamais dissociés. Or, les auteurs montrent que la réalisation (ou la proposition de réalisation) d'un test génétique peut altérer la perception de la santé et de la maladie : la maladie d'Alzheimer peut finir par être considérée comme une maladie génétique. Mais nous voyons bien que le concept de « maladie génétique » est, pour la FAD et la MA, très différent. Et s'il est difficile dans le contexte de la MA, de comprendre ce qu'est un « risque relatif », cela n'est cependant pas impossible. Il est important d'expliquer aux apparentés d'un malade atteint de MA à qui l'on propose de participer à une recherche génétique le principe général des études d'association. Il s'agit de comparer la fréquence d'un génotype, considéré comme un facteur de risque potentiel, dans un groupe de malades, et dans un groupe de témoins. Le risque relatif est alors calculé en faisant le rapport des fréquences dans les différents groupes. Si la valeur obtenue est statistiquement significative, la force de l'association est alors mesurée. Le calcul de risque relatif permet donc seulement de quantifier le caractère « accru » de la fréquence. Un « allèle de susceptibilité » n'est qu'un allèle associé à une fréquence accrue de maladie dans une population. Ce facteur de risque, de plus, doit être contextualisé pour être interprété de manière individuelle. Par exemple, avoir un apparenté du premier degré malade accroît le

---

<sup>28</sup> Cf. par exemple NELKIN et LINDEE (1995).

risque d'avoir la MA pour un individu qui présente le polymorphisme  $\epsilon 4$ . Mais ce risque dépend de l'âge de l'apparition de la maladie chez le malade et de l'âge de l'apparenté qui n'est pas malade. Le risque d'un apparenté âgé de 60 ans est ainsi évalué à 13 si l'apparenté a développé les premiers symptômes de la MA à 60 ans. Mais à 75 ans, ce risque devient presque nul<sup>29</sup>. Une éducation génétique, qui se produirait d'abord dans le cadre d'une prise de décision partagée initiée par un questionnement sur l'opportunité de réaliser une étude génétique, contribuerait sans doute de proche en proche à une modification de nos représentations culturelles du déterminisme génétique et du rôle des gènes dans le développement de certaines pathologies.

## **Conclusion**

Réfléchir sur la maladie d'Alzheimer à partir du contexte génétique permet donc de souligner que l'autonomie doit être comprise dans un sens relationnel plus qu'individuel. Elle concerne en effet la manière dont une personne est en relation avec ses proches et ses apparentés. Dans ce contexte, l'autonomie morale serait plus qu'un idéal rationnel individuel à atteindre, plus qu'une manière de valoriser certains désirs ou certaines valeurs personnelles ; elle serait une modalité particulière de valoriser et de vivre des relations.

Or, dans le cadre des réflexions sur les problèmes éthiques soulevés par la prise en charge des personnes atteintes de MA, certains auteurs ont souligné la faiblesse du concept d'autonomie<sup>30</sup>. Valoriser en effet l'autonomie comme indépendance légitime parce que fondée sur des capacités de compréhension et de décision tend en effet à faire oublier les relations constitutives d'une personnalité et l'interdépendance de l'individu et de sa famille. Mais le concept d'autonomie qui se dégage des réflexions présentées ici permettrait de répondre à cette critique. Certes, la perspective utilitariste adoptée pour comprendre l'autonomie, tout comme le concept d'autodétermination rationnelle, ne permet pas de prendre en compte l'aspect relationnel de la vie du malade. Ce défaut est d'autant plus grave que cet aspect de la vie devient de plus en plus important à mesure que la maladie évolue. Par contre, le concept d'autonomie qui se dégage de la comparaison effectuée ici entre les domaines de la génétique et le domaine de la prise en charge du patient atteint de la maladie

---

<sup>29</sup> CARILLO (2009).

<sup>30</sup> HIGH (1991) ; POST (2003).



d'Alzheimer, a un double intérêt. D'une part, le concept de « plan de vie » permet à la fois de prendre en compte l'importance de la continuité temporelle des choix qui s'expriment dans une vie et expriment un caractère moral. D'autre part, il n'exclut pas, bien au contraire, les exigences éthiques que chaque personne s'impose concernant ses apparentés, sa famille et ses proches. C'est donc autant du côté de l'intégrité que du côté de la relation que ce concept prend sens.

Revenons alors à la question de savoir comment préserver et protéger l'autonomie du patient fragilisé : elle peut être éclairée à partir de notre réflexion. Premièrement, la compréhension de la cohérence qu'une personne a voulu donner à sa vie et la compréhension de ses choix de vie peuvent permettre de comprendre comment respecter l'autonomie du malade fragilisé par la maladie. Une manière de respecter une personne fragilisée par la MA pourrait être de comprendre comment les préférences, les souhaits et les choix présents peuvent s'articuler au plan de vie antécédent mais également le réorienter en fonction des préférences actuelles et de nouveaux buts. Deuxièmement, cette autonomie peut être protégée en prenant en compte la nature et la qualité des relations familiales de cette personne. Préserver l'autonomie d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, ce serait ainsi lui permettre de garder la meilleure qualité de relation avec les personnes qui étaient et qui lui sont chères.

## Bibliographie

AGS Ethics Committee, "Genetic Testing for late-Onset Alzheimer's disease", *JAGS*, 2001, 49 : 225-226

American College of Medical Genetics, "Statement on use of Apolipoprotein E testing of Alzheimer's disease", *JAMA*, 1995, 274 (20) : 1627-1629

Avramopoulos D., "Genetics of Alzheimer's disease: recent advances", *Genome Medicine*, 2009, 1 (3): 34.1-34.7

Bertram L. et R. E. Tanzi, "Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses" *Nature Rev. Neurosci.*, 2008, 9 : 768-778

Brodsky H., et al., "Consensus statement on predictive testing for Alzheimer's disease", *Alz Dis Assoc Disord*, 1995, 9 (4): 182-187

Buchanan A., D. Brock, N. Daniels et Daniel Wikler, *From Chance to choice. Genetics and justice*, 2000, CUP

Campion D., "Dissection génétique des maladies à hérédité complexe", *Médecine/sciences*, 2001, 11 (17) : 1139-1148

Carillo M. C., et al., "Early risk assessment for Alzheimer's disease", *Alzheimer's and dementia*, 2009, 5: 182-196

Cassidy M.R., et al., "Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease", *Alzheimer and dementia*, 2008, 4: 406-413

Conseil de l'Europe, *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et la médecine*. Texte disponible sur <http://conventions.coe.int>

Conseil de l'Europe, *Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales*. Texte disponible sur <http://conventions.coe.int>

Cook-Deegan R. "Privacy, Families and Human Subject Protections: some lessons from pedigree research", *The Journal of Continuing education in the health professions*, 2001, 21: 224-237

Corder E. H., et al., "Gene dose of apolipoprotein E type 4 and the risk of Alzheimer's disease in late onset families", *Science*, 1993, 261: 921-923

Dekeuwer C., *Liberté de choix et destins individuels. Examen des problèmes et des concepts éthiques impliqués par la médecine prédictive*, thèse de doctorat de l'université de Paris 1, 2006

Delatycki M.B., "Commentary on Spriggs: Genetically selected baby free of inherited predisposition to early-onset Alzheimer's Disease", *Journal of Medical Ethics*, 2003, 29: 120

Dworkin R., *Life's Dominion: An Argument About Abortion, Euthanasia, and Individual Freedom*, Vintage, 1993

Gilbar R., "Communicating genetic information in the family: the familial relationship as the forgotten factor", *J Med Ethics*, 2007, 33 : 390-393

Goate A., et al. « Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease », (1991) *Nature*, 349 (6311):704-6

Gzil F., *Problèmes philosophiques soulevés par la maladie d'Alzheimer : problèmes philosophiques*, thèse de doctorat de l'université de paris 1, 2007.

Häyry M. et T. Takala, "Genetic information, rights, and autonomy", *Theoretical Medicine and Bioethics*, 2001, 22 (5) : 403-414

Harris J. et K. Keywood, "Ignorance, information and autonomy", *Theoretical Medicine and Bioethics*, 2001, 22 (5): 415-436

Hayden E. C., "Alzheimer's tests under fire", *Nature*, 2008, 455 (30): 1155

High D.M., "A new myth about families of older people ?" *Gerontologist*, 1991, 31 (5): 611-618

Hottois G., "A philosophical and critical analysis of the European Convention of Bioethics", *Journal of medicine and Philosophy*, 2000, 25 (2): 133-146

Husted J., "Autonomy and the right not to know", in R. Chadwick et al. (eds.), *The right to know and the right not to know*, Aldershot, Avebury : 55-68

INSERM, *Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales, et sociétales*, Rapport d'expertise, 2008

Issa A., et al., « Apolipoprotein E genotyping for pharmacogenetic purposes in Alzheimer's disease : emerging ethical issues », *Can J Psychiatry*, 2000, 45 (10) : 917-922

Levy-Lahade E., et al., "A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1." *Science*, 1995, 269 (5226): 970-973

Maréchal L., et al., "Formes familiales de la maladie d'Alzheimer", *Press Méd*, 2003, 32 (16): 756-763

McConnell L.M., et al., « Genetic testing and Alzheimer's disease: Has the time come ? » *Nature Medicine*, 1998, 4 (7): 757-759

- McKinnon W. C., et al., « Predisposition genetic testing for late onset disorders in adult. A position paper of the National Society of Genetic Counselors », JAMA, 1997, 278 (15): 1217-1220
- Montani C., et al., « Ethique et démence : une expérience de trois ans de l'Espace éthique Alzheimer grenoblois », L'encéphale, 2008, 34: 274-279
- Nelkin D. et S. Lindee, *The DNA Mystique : The Gene as a Cultural Icon*, W.H. Freeman and Company, 1995
- Neumann P.J., et al., « Public attitude about genetic testing for Alzheimer's disease », Health Affairs, 2001, 20: 252-264
- Post S.G., « Full spectrum proxy consent for research participation when persons with Alzheimer disease lose decisional capacities: research ethics and the common good », Alz Dis Assoc Disord, 2003, 17 (1) : S3-S11
- Rhodes R., « Genetic links, family ties and social bounds: rights and responsibilities in the face of genetic knowledge », Journal of Medicine and Philosophy, 1998, 23 (1): 10-30
- Rhodes R., « Autonomy, respect and genetic information policies : a reply to Tuija Takala and Matti Häyry », Journal of Medicine and Philosophy, 2000, 25 (1) : 114-120
- Saunders A. M., et al., « Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon 4$  with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease », Neurology, 1993, 43 : 1467-1472
- Sherrington R. et al., « Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease » Nature, 1995, 375 (6534): 754-60
- Smurl J.F., et D. Weaver, « Presymptomatic testing for Huntington chorea: guidelines for moral and social accountability », American Journal of Medical Genetics, 1987, 26 : 247-257
- Sprigg M., « Genetically selected baby free of inherited predisposition to early-onset Alzheimer's Disease », Journal of Medical Ethics, 2002, 28: 290
- Takala T., et M. Häyry, « Genetic ignorance, moral obligations and social duties », Journal of Medicine and Philosophy, 2000, 25 (1): 107-113
- Thomasma D.C., « A model of community substituted consent for research on the vulnerable », Medicine, Health care and philosophy, 2000, 3: 47-57
- Towner D., et R.S. Loewy, « Ethics of Preimplantation Diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer's Disease », JAMA, 2002 287 (8) : 1038-1040
- UNESCO, *Déclaration universelle sur le Génome Humain et les Droits de l'Homme*. Disponible sur <http://portal.unesco.org/fr>
- Verlinsky Y., et al., « Preimplantation Diagnosis for Early-Onset Alzheimer Disease caused by V717L mutation », JAMA, 2002, 287 (8): 1018-1021

Vollmann J., “Advance directives in patients with Alzheimer’s disease”, *Medicine, Health care and philosophy*, 2001, 4: 161-167

Zick C. D., et al., “Genetic testing for Alzheimer’s disease and its impact on insurance purchasing behavior”, *Health affairs*, 2005, 24 (2): 483- 490